

## 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis: Planejamento, Síntese e Analgesia

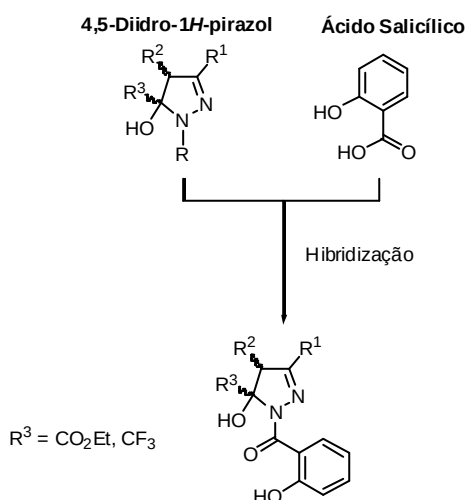
Pablo Machado (PG), Fernanda A. Rosa (PG), Marcelo Rossatto (PG), Gabriela da S. Sant'Anna (PG), Patricia D. Sauzem (PG), Rubia M. Siqueira da Silva (PG), Helio G. Bonacorso (PQ), Nilo Zanatta (PQ), Marcos A. P. Martins (PQ)\* [mmartins@base.ufsm.br](mailto:mmartins@base.ufsm.br)

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

Palavras Chave: hibridização, pirazóis, ácido salicílico, dor.

### Introdução

Embora a dor seja uma das principais complicações na prática clínica, o número de agentes analgésicos com atividade efetiva e segura, permanece ainda reduzido.<sup>1</sup> Dentre as diversas estratégias modernas disponíveis para o desenho molecular de novos fármacos, a hibridização molecular tem se mostrado útil na otimização e/ou obtenção de novas moléculas bioativas.<sup>2</sup> Dados provenientes de nossos laboratórios demonstraram que os núcleos 5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol e 5-carboxietil-pirazol possuem boa atividade em modelos de inflamação, febre e dor em roedores.<sup>3</sup> Assim, este trabalho tem como objetivo a síntese de novos compostos a partir da hibridização molecular entre um núcleo 5-etilcarboxilato(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol e o ácido salicílico visando obter novos compostos com potentes propriedades analgésicas (**Figura 1**).

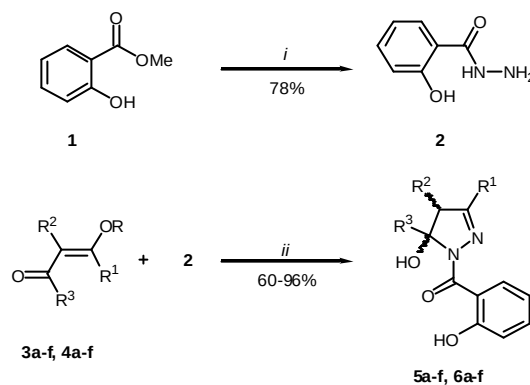


**Figura 1.** Planejamento de novos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da hibridização molecular.

### Resultados e Discussão

Os compostos de interesse, demonstrados na **Figura 1**, foram sintetizados a partir da ciclocondensação dos substratos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenato de etila **3** e 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas **4** com salicil hidrazida **2** em refluxo de

metanol (etanol) por 16 h (**Esquema 1**). Adicionalmente aos dados espectroscópicos, a estruturas dos compostos **3e**, **5e** e **6e** foram confirmadas por experimentos de difração de raios-X em monocristal.



|                | 3,5                | 4,6             | a  | b  | c      | d      | e     | f  |
|----------------|--------------------|-----------------|----|----|--------|--------|-------|----|
| R <sup>3</sup> | CO <sub>2</sub> Et | CF <sub>3</sub> | R  | Me | Me     | Me     | Me    | Et |
| R <sup>1</sup> |                    |                 | Me | Ph | 4-MePh | 4-BrPh | 4-FPh | H  |
| R <sup>2</sup> |                    |                 | H  | H  | H      | H      | H     | Me |

**Esquema 1** Condições e Reagentes: (i) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, refluxo, 5 h; (ii) MeOH (EtOH), refluxo, 16 h.

A administração oral dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **5a** e **6a** causaram um efeito analgésico significativo no teste das contorções abdominais em camundongos, o qual foi similar ao efeito analgésico apresentado pela aspirina.

### Conclusões

Os resultados sugerem que a hibridização molecular entre o núcleo 4,5-diidro-1*H*-pirazol e o ácido salicílico produziu novos protótipos de promissora atividade analgésica.

### Agradecimentos

À CAPES, FAPERGS e CNPq.

<sup>1</sup> Williams, M; Kowaluk, E. A.; Arneric, S. P. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1481. <sup>2</sup> Lazar, C.; Kluczyk, A.; Kiota, T.; Konishi, Y. *J. Med.*

*Chem.* **2004**, 47, 6973<sup>3</sup> (a) Godoy, M. C. M.; Figuera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A. *et al. Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 496, 93. (b) Tabarelli, Z. *et al. Braz. J. Med. Biol. Res.* **2004**, 37, 1531.